

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑮ 特許出願公開

⑰ 公開特許公報 (A)

昭59—51289

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 491/22  
// (C 07 D 491/22  
209/00  
221/00  
311/00 )

識別記号

厅内整理番号  
8115—4C

⑯ 公開 昭和59年(1984)3月24日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑯ 新規な 9—置換—カンプトテシン誘導体

12号

⑰ 特願 昭57—160945

⑰ 発明者 野方健一郎

小金井市桜町2丁目7番24号

⑰ 出願 昭57(1982)9月17日

⑰ 発明者 務台方彦

東大和市清水4丁目988番地

⑰ 発明者 宮坂貞

⑰ 出願人 株式会社ヤクルト本社

東京都港区東新橋1丁目1番19

号

号

⑰ 発明者 沢田誠吾

⑰ 代理人 弁理士 南孝夫

東京都世田谷区奥沢5丁目26番

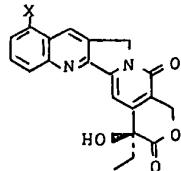
号

号

号

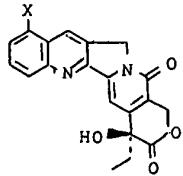
明細書

1. 発明の名称 新規な 9—置換—カンプトテシン誘導体



2. 特許請求の範囲

一般式



[式中 X はアミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ヒドロキシル基、-OR 基 (R はアシル基、又は低級アルキル基 (ただしメチル基を除く) を示す) 又はハロゲン原子] で表わされる新規なカンプトテシン誘導体に関するものである。

カンプトテシンは落葉樹木喜樹(Camptotheca acuminata Nyssaceae)等から抽出・単離されるアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速且つ可逆性を示すことが特徴で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独特な作用機作をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス白血病 L1210、ラットウオーカー 256 肉腫など実験移植癌に対して、強力な制ガン効果を示すことが認められているが、毒性作用を有す

3. 発明の詳細なる説明

本発明は新規なカンプトテシン誘導体に関する。更に詳しく言えば、本発明は、一般式

るため、医薬品としての有用性がおのづから、制限されている現状にある。

そこで、このカンプトテシンを化学的に他の物質に変換することすなわち、カンプトテシン誘導体に変えることにより、側鎖活性を保持しながら、毒性の低下を図るという試みが従来なされて来た。

しかしながら、カンプトテシンそれ自体が各種有機溶剤に難溶であることや、カンプトテシンがその化学構造中に有するヘテロ環に由来して親電子置換反応に対する抵抗性を有することなどの理由で、誘導体に変換するのにも、種々の障害があり、机上で企画するほどに新規な誘導体を得ることは容易ではないのが実情である。

本発明者らは、先に 1,0-ニトロ-又は 1,1-ニトロ-カンプトテシンを得ることに成功し、これらのニトロ体より種々の 1,0 位置換または 1,1 位置換のカンプトテシン誘導体を合成した。

さらにまた、本発明者らは、カンプトテシンの 9 位置換誘導体の活性の興味から 9 位の化学

的修飾について実験研究したところ、カンプトテシンを硫酸中、硝酸で注意深くニトロ化を行うと定量的にニトロ化が進行し、得られるモノニトロ化体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると 60~70% の既知の 1,2-ニトロカンプトテシンと共に新規な 9-ニトロカンプトテシンが 30~40% の良好な収率で得られることを見出した。そして、この 9-ニトロカンプトテシンを出発原料にして種々の新規な 9 位置換カンプトテシン誘導体の合成に成功した。本発明はかかる知見に基いてなされたものである。

以下に、本発明を詳細に説明する。まず、本発明に係る新規物質の 9-置換カンプトテシンを製造するための出発物質である 9-ニトロカンプトテシンは以下の方法によつて製造することができる。

カンプトテシンを濃硫酸に溶解し、氷冷下、これにカンプトテシンに対して数倍当量の混硝酸をゆっくりと加え、その後、室温で搅拌する

と、24~72 時間で反応が終了する。反応液を数倍量の水にあけ、クロロホルムで数回抽出する。このクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧乾固し、残留物を約 100 倍量のシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で分離精製すると、60~70% の 1,2-ニトロカンプトテシンと共に 30~40% の収率で 9-ニトロカンプトテシンが得られる。

この 9-ニトロカンプトテシンを出発原料にして以下の如き方法により、本発明に係る新規な 9-置換カンプトテシンを製造することができる。

9-ニトロカンプトテシンは塩酸中で鉄、又は錫等の金属による還元又は接触還元を行うことによりそのニトロ基はアミノ基に変換され、定量的に対応する 9-アミノ体を得ることができる。これらの 9-アミノ体はそのアミノ基をアシル化あるいはアルキル化することにより 9-アシルアミノ体又は 9-アルキルアミノ体へ

導くことができる。この 9-アミノ体はまたジアゾニウム塩に導くことによりそのアミノ基を種々の他の官能基に変換することができる。例えば、この 9-アミノ体を硫酸水溶液中でジアゾ化し、次いで加温することにより 9-ヒドロキシ置換体に、また、そのヒドロキシル基をナシル化またはアルキル化することにより 9-アシロキシ体又は 9-アルコキシ体に変換することができる。また、上記のジアゾニウム塩をメタノールで処理することにより 9-メトキシ置換体を得ることができる。また、上記の 9-アミノ体を塩酸中又は臭化水素酸中でジアゾ化し、次いで塩化第一銅又は臭化第一銅で処理することにより 9-クロロカンプトテシン又は 9-ブロモカンプトテシンを得ることができる。

以下に本発明の実施例を掲げるが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 出発物質 9-ニトロカンプトテシンの製造例

カンプトテシン (3.00 g, 8.62 mmol) を濃硫酸 (150 mL) に溶かし、氷冷下、61% 硝酸 (d:

1.38) (3.23 ml, 4.310 mmol) を搅拌しながら、ゆっくり滴下する。滴下終了後、室温で4日間搅拌する。反応液を氷水(1500 ml)で希釈し、クロロホルムで抽出(1500 ml × 3)する。このクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>)にて精製すると12% -ニトロカンプトテシン(2.230 mg, 65.7%)とともに9-ニトロカンプトテシン(1.062 mg, 31.3%)が得られる。

m.p. 190~192°C (分解) (AcOHより)

MS: m/e 393[M<sup>+</sup>] (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=393)

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3400, 1740, 1655, 1600, 1525, 1460, 1382, 1340, 1230, 1150, 1050

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)δ: 0.89(3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.88(2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.34(2H, s, C-5-H), 5.43(2H, s, C-17-H), 6.52(1H, s, C-20-OH), 7.39(1H, s, C-14-H), 8.02(1H, m, C-11-H), 8.47~8.59(2H, m, C-10-H および C-12-H), 9.15(1H, s, C-7-H)

する。その後、溶媒を減圧乾固すると、標記化合物(9%, 79.4%)が得られる。

MS m/e: 405[M<sup>+</sup>] (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>=405)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)δppm: 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.88(2H, q, J=7.5Hz), 2.11(3H, s), 5.22 および 5.41(two 2H's, s), 6.43(1H, s), 7.22(1H, s), 7.30~7.80(3H, m), 8.85(1H, s), 10.52(1H, s)。

### 実施例 3

#### 9-ジメチルアミノカンプトテシンの製造

実施例1で得られた9-アミノカンプトテシン(10 mg, 0.028 mmol)をアセトン(10 ml)に懸濁させ、これに無水炭酸カリウム(30 mg)とヨウ化メチル(1 ml)とを加え室温で30分搅拌する。その後、不溶物を沪過により除き、沪液を乾固すると標記化合物(8 mg, 72.9%)が得られる。

MS m/e: 391[M<sup>+</sup>] (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=391)

### 実施例 4

#### 9-ヒドロキシカンプトテシンの製造

9-ニトロカンプトテシン(10.0 mg, 0.0254

### 実施例 1

#### 9-アミノカンプトテシンの製造

9-ニトロカンプトテシン(100 mg, 0.254 mmol)をエタノール(30 ml)、ジオキサン(20 ml)の混合溶媒に溶解し、酸化白金(20 mg)を加え、1時間、常温、常圧で接触還元する。触媒を沪去し、溶媒を減圧乾固すると標記化合物が定量的に得られる。

MS: m/e 363[M<sup>+</sup>] (C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=363)

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3490, 3390, 1745, 1650, 1605, 1690, 1685, 1160, 810

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)δppm: 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.86(2H, q, J=7.5Hz), 5.23(2H, s), 5.38(2H, d, J=7.5Hz), 6.75~8.22(5H, m), 7.33(1H, s), 8.81(1H, s)。

### 実施例 2

#### 9-アセトアミノカンプトテシンの製造

実施例1で得られた9-アミノカンプトテシン(10 mg, 0.028 mmol)をクロロホルム(20 ml)に懸濁させ、これにピリジン(0.5 ml)と無水酢酸(0.1 ml)を加え、室温で1時間搅拌

する。その後、溶媒を減圧乾固すると、標記化合物(9%, 79.4%)が得られる。MS m/e: 364[M<sup>+</sup>] (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=364) の水溶液をゆっくり加え、その後、15分間搅拌し、次に、反応液を熱水(100 ml)中に注ぎ、30分間煮沸還流する。反応液を氷水(100 ml)で希釈し、クロロホルム(100 ml)加え振とうする。析出した沈殿を沪取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、標記化合物(3.2 mg, 34.5%)が得られる。

m.p. >300°C (Pyridine-CH<sub>3</sub>OHより)

MS m/e: 364[M<sup>+</sup>] (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=364)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)δppm: 0.92(3H, t, J=7.5Hz), 1.87(2H, q, J=7.5Hz), 5.25 および 5.40(two 2H's, s), 7.10~7.75(3H, m), 7.36(1H, s), 8.84(1H, s)。

### 実施例 5

#### 9-アセトキシカンプトテシンの製造

実施例4により得られた9-ヒドロキシカンプトテシン(10 mg, 0.027 mmol)をクロロホルム(20 ml)に懸濁し、これにピリジン(1 ml)

と無水酢酸(0.2 ml)を加え室温で2時間搅拌する。その後、溶液を減圧乾固すると標記化合物(9%, 8.21%)が得られる。

m.p. 205~207°C (CHCl<sub>3</sub>-n-hexane)

MS m/e; 406[M<sup>+</sup>] (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>=406.)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub> 中)δppm; 0.90(3H, t, J=7.5Hz), 1.90(2H, q, J=7.5Hz), 2.12(3H, s), 5.27(2H, s), 5.39(2H, s), 6.41(1H, s), 7.40(1H, s), 7.40~8.23(3H, m), 8.71(1H, s)。

#### 実施例 6

##### 9-エトキシカンプトテシンの製造

実施例4により得られた9-ヒドロキシカンプトテシン(50mg, 0.137mmol)をDMF(10ml)に溶解し、これに無水炭酸カリウム(50mg)と臭化エチル(2ml)を加え室温で5時間搅拌する。その後、浴過により不溶物を除き、溶液を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物(35mg, 65.2%)が得られる。

m.p. 218~221°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>より)

J=7.5Hz), 5.70(2H, t, J=7.5Hz), 5.26および5.39(two 2H's, s), 6.42(1H, s), 7.31(1H, s), 7.00~7.80(3H, m), 8.75(1H, s)。

#### 実施例 8

##### 9-クロロカンプトテシンの製造

9-ニトロカンプトテシン(100mg, 0.254mmol)を接触還元して得られる9-アミノカンプトテシンを1.4%塩酸(8ml)に浴かし、氷塩浴下、搅拌しながら、亜硝酸ナトリウム(19mg, 0.280mmol)の水溶液を徐々に加えていく。滴下終了後、15分間搅拌したのち、このジアゾニウム塩水溶液を60~70°Cに加温した塩化第一銅(125mg, 1.270mmol)の1.8%塩酸水溶液(10ml)中に、徐々に滴下していく。滴下終了後、1時間搅拌を続ける。反応液を氷水(200ml)で希釈し、クロロホルムで抽出(150ml×3)する。このクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧留去すると、標記化合物(37.5mg, 38.5% yield)が得られる。

m.p. 257~260°C(分解) (AcOEtより)

#### 特開昭59- 51289(4)

MS m/e; 392[M<sup>+</sup>] (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=392.)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub> 中)δppm; 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.38(3H, t, 7.5Hz), 1.87(2H, q, J=7.5Hz), 3.88(2H, q, J=7.5Hz), 5.27および5.40(two 2H's, s), 6.45(1H, s), 7.33(1H, s), 7.09~7.78(3H, m), 8.82(1H, s)。

#### 実施例 7

##### 9-ヒドロキシカンプトテシンの製造

実施例4で得られた9-ヒドロキシカンプトテシン(50mg, 0.137mmol)をDMF(10ml)に浴解し、これに無水炭酸カリウム(50mg)と臭化エチル(2ml)とを加え、室温で5時間搅拌する。その後、浴過により不溶物を除き、溶液を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物(42mg, 73.0%)が得られる。

m.p. 236~238°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OHより)

MS m/e; 420[M<sup>+</sup>] (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=420)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub> 中)δppm; 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.02(3H, t, 7.5Hz), 1.10~1.18(4H, m), 1.90(2H, q,

MS: m/e 382[M<sup>+</sup>], 384[M+2] (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl=382)

IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3430, 1735, 1655, 1605, 1585, 1230, 1150, 1045

NMR(DMSO-d<sub>6</sub> 中)δ: 0.88(3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87(2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.32(2H, s, C-5-H), 5.43(2H, s, C-17-H), 6.51(1H, s, C-20-OH), 7.37(1H, s, C-14-H), 7.83~7.89(2H, m, C-10-HおよびC-12-H), 8.12~8.24(1H, m, C-11-H), 8.93(1H, s, C-7-H)

#### 実施例 9

##### 9-ブロモカンプトテシンの製造

9-ニトロカンプトテシン(100mg, 0.254mmol)を接触還元して得られる9-アミノカンプトテシンを1.5%臭化水素水(8ml)に浴かし、氷塩浴下、搅拌しながら、亜硝酸ナトリウム(19mg, 0.280mmol)の水溶液を徐々に加えていく。滴下終了後、15分間搅拌したのち、このジアゾニウム塩水溶液を60~70°Cに加温した臭化第一銅(182mg, 1.270mmol)の2.4%臭化水素水溶液(10ml)中に、徐々に滴下し

ていく、滴下終了後、1時間搅拌を続ける。反応液を氷水(200ml)で希釈し、クロロホルムで抽出(150ml×3)する。このクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧留去すると、標記化合物(63mg、58.0%収率)が得られる。

m.p. 260~262°C(分解)(AcOEtより)

MS: m/e 426[M<sup>+</sup>] 482[M+2] (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Br=426)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3430, 1735, 1655, 1605, 1585, 1235, 1160, 1045

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) $\delta$ : 0.89(3H, t, J=8Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87(2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.33(2H, s, C-5-H), 5.43(2H, s, C-17-H), 6.52(1H, s, C-20-OH), 7.37(1H, s, C-14-H), 7.78(1H, t, J=8Hz, C-11-H), 8.03~8.87(2H, m, C-10-HおよびC-12-H), 8.88(1H, s, C-7-H)

#### 参考例

9-メトキシカンブトテシンの製造

9-ヒドロキシカンブトテシン(20mg、0.055mmol)をメタノールに懸濁させ、これに0.6%

ジアゾメタンエーテル溶液(10ml)を加え、室温で3時間搅拌する。その後、溶媒を減圧乾固すると標記化合物(21mg、100%)が得られる。

m.p. 226~228°C(分解)(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OHより)

MS: m/e 378[M<sup>+</sup>] (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=378)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3400, 1750, 1655, 1610, 1590, 1365, 1265, 1230, 1195, 1155, 1140, 1105, 810

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) $\delta$ : 0.89(3H, t, J=8Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87(2H, q, J=8Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04(3H, s, C-9-OCH<sub>3</sub>), 5.25(2H, s, C-5-H), 5.42(2H, s, C-17-H), 6.49(1H, s, C-20-OH), 7.10~7.19(1H, m, C-11-H), 7.32(1H, s, C-14-H), 7.73~7.76(2H, m, C-10-HおよびC-12-H), 8.83(1H, s, C-7-H)

特許出願人 株式会社 ヤクルト本社

代理人 弁理士 南 孝 夫 